

Aus dem Institut für Pathologie der Kliniken
der Landeshauptstadt Wiesbaden

LEBERFIBROSE

**— PATHOLOGISCH-HISTOLOGISCHE UND
STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN —**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Thomas Gehrke
aus Wiesbaden

Mainz 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pathologie der Kliniken
der Landeshauptstadt Wiesbaden

LEBERFIBROSE

- PATHOLOGISCH-HISTOLOGISCHE UND
STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN -

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt



von
Thomas Gehrke
aus Wiesbaden

Mainz 1980



Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff
1. Gutachter: Professor Dr. med. W. Remmele
2. Gutachter: Professor Dr. U. Bettendorf

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Oktober 1980

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1.	Einleitung und Fragestellung	1
2.	Material und Methodik	3
2.1.	Sektionsmaterial	3
2.2.	Leberpunktate	3
3.	Ergebnisse	4
3.1.	Untersuchungen am Sektionsgut	4
3.1.1.	Größe der Flächen	4
3.1.2.	Abhängigkeit der Flächen vom Alter	4
3.1.3.	Abhängigkeit der Flächen vom Geschlecht	7
3.1.4.	Einfluß der Krankheitsgruppen auf die Größe der Flächen	7
3.2.	Untersuchungen an bioptisch gewonnenen Leber- punktaten	12
3.2.1.	Allgemeine Übersicht	12
3.2.2.	Abhängigkeit der untersuchten Leberveränderungen vom Geschlecht	14
3.2.3.	Abhängigkeit der untersuchten Leberveränderungen vom Alter	16
3.2.4.	Abhängigkeit der untersuchten Leberveränderungen von den Krankheitsgruppen	16
3.2.5.	Gegenseitige Beeinflussung der untersuchten Leberveränderungen	23
4.	Diskussion	28
4.1.	Ergebnis der Untersuchungen des Sektionsmaterials	28
4.2.	Ergebnis an bioptisch gewonnenen Leberpunktaten	28
	Zusammenfassung	31
	Literatur	33
	Lebenslauf	36

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Unter Leberfibrose versteht man eine Bindegewebsvermehrung der Leber bei erhaltener Läppchenstruktur. Die Vermehrung des Bindegewebes tritt an drei Stellen in der Leber auf (POPPER et al., 1961): im Portalfeld, perihepatozytär und im Bereich proliferierender Gallengänge. Die Vermehrung des Bindegewebes ist einerseits durch Aggregation von Retikulinfasern nach Leberzellnekrosen (HARTOFT u. RIDOUT, 1951), andererseits durch aktive Faserneubildung (GREEN u. HAMERMAN, 1964; POPPER u. UNDEFRIEND, 1970) möglich. Nach neueren Untersuchungen (POPPER u. UNDEFRIEND, 1970) ist der durch Kondensation bedingte Anteil der Fibrose nicht nennenswert. Der bestimmende Faktor der Leberfibrose ist die Fibrogenese (POPPER et al., 1961) durch zelluläre Bestandteile (STENGER, 1965; POPPER u. SCHAFFNER, 1965) in der Leber. Verantwortlich für die Kollagensynthese sollen die perisinusoidalen "fat-storing cells" (Lipozyten) bzw. die sogenannten Ito-Zellen (ITO u. NEMETO, 1952; BRONFENMAJER et al., 1966), die Zellen der Ductuli hepatici, sogenannte "Ductular-Zellen" (POPPER u. SCHAFFNER, 1965) und die Mesenchymzellen (POPPER u. SCHAFFNER, 1965) sein.

Fibroblastenähnliche Umwandlungen von Fettspeicherungszellen (Lipozyten) sind im Experiment (MIYOSHI et al., 1966) beobachtet worden. Untersuchungen an Leberpunktionsbiopsien (BRONFENMAJER et al., 1966) weisen ebenfalls auf die Möglichkeit einer Transformation von Lipozyten in Fibroblasten hin. Ob noch weitere Zellen an der Bildung von Kollagen bzw. seinen Vorstufen und/oder Grundsubstanzen beteiligt sind, bedarf noch künftiger Untersuchungen (POTT u. GERLACH, 1977).

Das morphologische Substrat der Leberfibrose ist das Kollagen; es existiert in vier genetisch determinierten Typen

(POTT u. GERLACH, 1977). Die verschiedenen Kollagentypen sind aus folgenden Geweben extrahierbar: Typ I aus Haut, Sehnen und Knochen (MILLER, 1973), Typ II aus hyalinem Knorpel (MILLER, 1973), Typ III aus fetaler Haut (CHUNG et al., 1974; EPSTEIN, 1974) und Aorta (RAUTERBERGER u. BASEWITZ, 1975) und Typ IV aus der Basalmembran (KEFALIDES, 1974).

Biochemisch unterscheiden sich die Kollagentypen voneinander durch die Verknüpfung gleicher oder verschiedener Molekülketten sowie den unterschiedlichen Gehalt einzelner Aminosäuren. So enthält der Kollagentyp I nur 10 % 4-Hydroxyprolin, während im Kollagentyp III mehr als 10 % 4-Hydroxyprolin enthalten sind (ROJKIND u. DUNN, 1979).

Immunhistochemische Kollagentypisierungen der normalen bzw. der fibrös bis zirrhotisch umgebauten Leber wiesen die Kollagentypen I und II nach (REMBERGER et al., 1975; GAY et al., 1975), wobei sich der Nachweis für Typ I auf die Lebergefäße beschränkte (REMBERGER et al., 1975). Da sich in den Studien von REMBERGER et al. (1975) und GAY et al. (1975) nur 40 % des Bindegewebes darstellen ließen, vermuteten die Autoren entweder eine Maskierung des Kollagentyps I oder einen noch nicht beschriebenen neuen Kollagentyp. Die Existenz eines "Zirrhose"-Kollagens wird bestritten (POTT u. GERLACH, 1977).

In der vorliegenden Untersuchung soll aufgezeigt werden, welchen Einfluß physiologische Parameter (Alter, Geschlecht) bzw. pathologische Veränderungen auf die Bindegewebsvermehrung in der Leber haben.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Sektionsmaterial

Von 956 Leberpräparaten (Sektionsmaterial) aus der Zeit zwischen Januar 1975 und Juni 1977, die keine Leberzirrhose, keine Tumorveränderungen, keine Autolyse und keine technischen Mängel aufwiesen, kamen 525 Präparate zur Auswertung. Die Portalfelder samt Glisson'scher Trias wurden auf Transparentpapier übertragen; der Übertrag erfolgte mit einem Zeichenmikroskop der Firma Reichert (Österreich). Die Flächen von Portalfeld und Gefäßen wurden mit einem Planimeter der Firma Ott, Typ 30160, bestimmt, wobei jede Fläche zweifach bestimmt wurde. Die ermittelten Noniusmittelwerte wurden in Absolutgrößen (μ^2) umgerechnet. Der Bindegewebsanteil wurde durch Subtraktion der Meßgrößen von Portalfeld und seiner Inhalte bestimmt. Es wurde von jedem Leberpräparat ein intaktes, auswertbares Portalfeld ausgemessen.

2.2. Leberpunktate

650 Leberpunktate bzw. Leberexzisate des Zeitraumes Januar 1975 bis Juni 1977 wurden in Formalin fixiert, in Paraplast eingebettet und H.E.- sowie van Gieson-gefärbt. Die Schnittdicke betrug 4μ . Leberpräparate, die eine Leberzirrhose, Tumorveränderungen oder technische Mängel aufwiesen, blieben unberücksichtigt. Bei den verbliebenen Leberhistologien wurden Fibrose, Entzündung und Verfettung nach folgender Gradationstabelle beurteilt:

Fibrose und Entzündung		Verfettung	
nicht nennenswert	= (+)	nicht nennenswert	= < 10 %
geringgradig	= +	geringgradig	= 10-30 %
mäßig	= ++	mäßig	= > 30-60 %
schwer	= +++	schwer	= > 60-90 %

3. ERGEBNISSE

3.1. Untersuchungen am Sektionsgut

Nach klinischen Angaben wurden 14 Krankheitsgruppen und eine Vergleichsgruppe erstellt (Tab. 1). Von den 525 Sektionsfällen entfielen auf die Vergleichsgruppe ca. 59 % und auf die verschiedenen Grade der Leberverfettung ca. 29 %. Die restlichen 12 % verteilten sich auf die übrigen Gruppen. Die stark differierenden Fallzahlen in den einzelnen Krankheitsgruppen brachten es mit sich, daß Krankheitsgruppen mit einer Besetzung von weniger als 14 Fällen aus statistischen Überlegungen bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

3.1.1. Größe der Flächen

Die planimetrisch bestimmten Flächen der Portalfelder lagen zwischen $(2.0 - 78) \times 10^3 \mu^2$ (Tab. 2).

Der relative Anteil des Bindegewebes an den Portalfeldern schwankte zwischen 17 % und 97 % (Tab. 3). Im Mittel betrug der Bindegewebsanteil an einem Portalfeld ca. 74 %. Die durchschnittlichen prozentualen Anteile der anderen Bestandteile eines Portalfeldes betrugen für die Vene ca. 19 % und jeweils ca. 4 % für den Gallengang und die Arterie.

3.1.2. Abhängigkeit der Flächen vom Alter

Die ermittelten Flächen der Portalfelder und ihrer Bestandteile wurden nach Geschlechtern getrennt auf eine mögliche Altersabhängigkeit untersucht (Tab. 4). Das mittlere Patientenalter lag bei 66 Jahren mit einer Altersspanne von 1-95 Jahren. Die gefundenen Korrelationskoeffizienten lagen zwi-

		n	%
1	geringe Leberverfettung	81	15,4
2	mäßige Leberverfettung	58	11,0
3	schwere Leberverfettung	14	2,7
4	Fettleberhepatitis	14	2,7
5	Hepatitis *	5	1,0
6	Diabetes mellitus *	7	1,3
7	Stauungsleber	25	4,8
8	keine Lebererkrankung	308	58,7
9	Kombination von 7 mit 5 *	1	0,2
10	Kombination von 7 mit 1 *	2	0,4
11	Kombination von 7 mit 2 *	3	0,6
12	Kombination von 7 mit 3	-	-
13	Kombination von 6 mit 1 *	5	1,0
14	Kombination von 6 mit 2 *	2	0,4
15	Kombination von 6 mit 3	-	-
	Total	525	100,0

Tab. 1: Krankheitsgruppen.

Die mit einem Stern versehenen Gruppen wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt (s. Text).

	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	s	n
Portalfeld	2018	77851	17424	7985,0	525
Bindegewebe	302	38833	12727	6098,0	525
Vene	211	9999	3349	2165,0	515
Gallengang	44	6221	687	668,0	501
Arterie	40	7000	738	703,0	402

Tab. 2: Flächenbestimmung (absolut).

Dimension der Flächen μ^2 , $\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, n = Fallzahl.

	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	s	n
Bindegewebe	17	97	74	12	525
Vene	2	69	19	10	515
Gallengang	1	53	4	5	500
Arterie	1	20	4	3	399

Tab. 3: Bestimmung der Bestandteile des Portalfeldes relativ zum Portalfeld (prozentual).

$\bar{x}$ = Mittelwert, s = Standardabweichung, n = Fallzahl.

Die Fallzahlenabweichung in den mit einem Stern versehenen Gruppen der Tab. 2 und 3 erklärt sich daraus, daß der korrespondierende %-Anteil des Absolutwertes kleiner als 0,5 % ist.

schen -0.097 und $+0.09$. Aus der Größe der Korrelationskoeffizienten folgt, daß kein linearer Zusammenhang zwischen dem Alter und den nach Geschlechtern getrennt aufgeführten Meßgrößen besteht.

3.1.3. Abhängigkeit der Flächen vom Geschlecht

Von den 525 Fällen entfielen 236 (= 45 %) auf das weibliche und 289 (= 55 %) auf das männliche Geschlecht.

Die Variablen, Portalfeld, Bindegewebe, Vene, Gallengang und Arterie der jeweiligen Krankheitsgruppe, wurden mit dem t-Test auf mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede geprüft (Tab. 5.1-5.6). Die errechneten t-Werte schwankten in den einzelnen Krankheitsgruppen zwischen 0.03 und 2.982. Bei keiner Krankheitsgruppe wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern für die einzelnen Variablen festgestellt.

3.1.4. Einfluß der Krankheitsgruppen auf die Größe der Flächen

Weiterhin wurde die Frage untersucht, ob sich die Variablen, Portalfeld, Bindegewebe, Vene, Gallengang und die Arterie, bezüglich der Krankheitsgruppen unterscheiden. Da die zu untersuchenden Meßgrößen geschlechtsunabhängig waren, wurde auf eine Geschlechtsunterteilung verzichtet. Das Ergebnis der Varianzanalyse war negativ. Dies bedeutet, daß keine Unterschiede der planimetrisch bestimmten Flächen in den einzelnen Krankheitsgruppen nachgewiesen werden konnten.

Variable x \ Variable y	Alter ♂	Alter ♀
Portalfeld	- 0,013	+ 0,087
Bindegewebe	+ 0,017	+ 0,046
Vene	- 0,068	+ 0,041
Gallengang	- 0,097	+ 0,029
Arterie	+ 0,090	+ 0,033

Tab. 4: Untersuchung der Altersabhängigkeit der gemessenen Flächen (Angabe der Korrelationskoeffizienten).

	♂			♀			t
	$\bar{x}$	s_x	n_1	$\bar{y}$	s_y	n_2	
Portalfeld	15180	7260	42	17650	9260	38	1,334
Bindegewebe	11100	5420	42	12515	6607	39	1,057
Vene	3050	2120	41	3708	2231	39	1,354
Gallengang	599	395	39	905	1176	37	1,538
Arterie	760	786	34	1036	1458	33	0,969

Tab. 5.1: Flächenwerte bei geringer Leberverfettung.

	σ^2			σ^2			t
	$\bar{x}$	s_x	n_1	$\bar{y}$	s_y	n_2	
Portalfeld	15830	6570	25	19320	8750	33	1,668
Bindegewebe	12666	6939	25	13441	5919	33	0,458
Vene	2849	1241	24	4146	2695	33	2,191
Gallengang	520	411	23	742	758	32	1,275
Arterie	584	427	22	817	818	29	1,215

Tab. 5.2.: Flächenwerte bei mäßiger Leberverfettung.

	σ^2			σ^2			t
	$\bar{x}$	s_x	n_1	$\bar{y}$	s_y	n_2	
Portalfeld	17510	7140	8	16920	7370	6	0,151
Bindegewebe	13821	6830	8	13714	5130	6	0,030
Vene	2686	1715	8	3567	1749	6	0,943
Gallengang	570	252	8	412	299	5	1,026
Arterie	866	727	4	614	200	4	0,668

Tab. 5.3.: Flächenwerte bei schwerer Leberverfettung.

	σ			ϕ			t
	$\bar{x}$	s_x	n_1	$\bar{y}$	s_y	n_2	
Portalfeld	18050	8570	9	17010	7490	5	0,227
Bindegewebe	14737	7995	9	12791	7520	5	0,445
Vene	2429	942	8	2351	1555	5	0,114
Gallengang	680	453	8	647	201	4	0,137
Arterie	771	378	7	186	90	4	2,982

Tab. 5.4: Flächenwerte bei Fettleberhepatitis.

	σ			ϕ			t
	$\bar{x}$	s_x	n_1	$\bar{y}$	s_y	n_2	
Portalfeld	18430	6340	12	16060	7160	13	0,873
Bindegewebe	12880	3960	12	12206	5945	13	0,331
Vene	3823	2844	12	2994	1835	12	0,849
Gallengang	804	715	12	644	257	13	0,757
Arterie	634	195	8	526	289	11	0,93

Tab. 5.5: Flächenwerte bei Stauungsleber.

	σ			φ			t
	$\bar{x}$	s_x	n_1	$\bar{y}$	s_y	n_2	
Portalfeld	17930	8640	185	16810	7240	123	1,188
Bindegewebe	12739	6161	185	12354	5763	123	0,552
Vene	3497	2142	184	3152	2312	119	1,329
Gallengang	686	546	179	717	819	119	0,393
Arterie	712	533	146	738	634	85	0,334

Tab. 5.6: Flächenwerte der Vergleichsgruppe.

$\bar{x}$, $\bar{y}$ = Mittelwerte; s_x , s_y = Standardabweichung;
 n_1 , n_2 = Fallzahl; t = t-Wert.

3.2. Untersuchungen an bioptisch gewonnenen Leberpunktaten

3.2.1. Allgemeine Übersicht

Nach den klinischen Angaben wurden 7 Krankheitsgruppen und eine Vergleichsgruppe gebildet (Tab. 6). Unter der Rubrik "Verschlußikterus" wurden alle zu diesem Phänomen führenden Erkrankungen subsumiert. In der Krankheitsgruppe "übrige Hepatitiden" wurden alle Formen außer der Fettleberhepatitis aufgelistet. Mit ca. 37 % der Fälle war die "Cholecysto-Choledocholithiasis" am stärksten vertreten. Auf die Gruppe "Alkoholanamnese" und die Vergleichsgruppe entfielen ca. 27 % bzw. 22 % der Fälle.

Aus statistischen Überlegungen wurden die Krankheitsgruppen, welche eine kleinere Fallzahl als 20 aufwiesen, bei der weiteren Untersuchung nicht berücksichtigt.

In Tab. 7 wurden für die Krankheitsgruppen die Alters- und Geschlechtsverteilung zusammengefaßt. Die Altersspanne reichte von minimal 54 Jahren bei der Fettleberhepatitis bis maximal 75 Jahren bei den Hepatitiden. Betrachtete man das mittlere Patientenalter, dann traten auffällige Differenzen zutage. In den Gruppen der alkoholbedingten Lebererkrankungen lag das mittlere Patientenalter um 45 Jahre. In den übrigen Gruppen lag das mittlere Patientenalter bei 53 Jahren. Auffällig war, daß das mittlere Patientenalter in der Rubrik "Gallensteinleiden" mit 53 Jahren um ca. 10 Jahre später lag als in der Literatur angegeben wird.

Für die Vergleichsgruppe war die Geschlechtsverteilung in etwa ausgeglichen; es entfielen auf das weibliche ca. 56 % und auf das männliche Geschlecht ca. 44 %. Erwartungsgemäß dominierte in der Rubrik "Gallensteinleiden" das weibliche Geschlecht mit ca. 80 %. Mit ca. 65 % wurde ein leichtes Über-

		n	%
1	Alkoholanamnese	145	26,6
2	Fettleberhepatitis	20	3,7
3	übrige Hepatitiden	44	8,1
4	Cholecysto-Choledocholithiasis	202	36,8
5	VerschluBikterus*	11	2,0
6	keine Lebererkrankung	117	21,4
7	Stauungsleber*	5	0,9
8	Haemochromatose*	3	0,5
	Total	546	100,0

Tab. 6: Krankheitsgruppen.

Die mit einem Stern versehenen Gruppen wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt (s. Text).

Gruppe	Minimum	Maximum	$\bar{x}$	♂		♀	
				n	%	n	%
1	20	90	47	95	65,5	50	34,5
2	22	76	45	12	63,2	7	36,8
3	17	92	54	27	61,4	17	38,6
4	20	81	53	41	20,3	161	79,7
6	15	80	52	52	44,4	65	55,6

Tab. 7: Alters- und Geschlechtsverteilung.

Die angegebenen Gruppennummern entsprechen den Krankheitsgruppen aus Tab. 6.

$\bar{x}$ = mittleres Patientenalter; n = Fallzahl;

% = relative Häufigkeit.

gewicht des männlichen Geschlechts bei den alkoholbedingten Lebererkrankungen festgestellt. Auch in der Rubrik "übrige Hepatitiden" fiel eine geringe Bevorzugung des männlichen Geschlechts auf.

Im Untersuchungsgut fanden sich 198 (ca. 36 %) periportale, 260 (ca. 48 %) intralobuläre und 38 (ca. 7 %) perizentrale Fibrosen (Tab. 8).

In 363 Fällen (ca. 66 %) lag eine Verfettung des Leberparenchyms vor. Mit ca. 96 % war die disseminierte Form unter den Lebern mit Parenchymverfettung am häufigsten vertreten. Die periphere bzw. zentrale Leberverfettung trat nur in 1,4 % bzw. 3,6 % der Fälle von Leberverfettung auf. Da die Fallzahlen der peripheren und zentralen Verfettung zu gering sind, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Entzündliche Veränderungen des Leberparenchyms fanden sich in 180 Fällen (ca. 33 %), wobei in 114 Fällen (ca. 21 %) das Portalfeld und in 66 Fällen (ca. 12 %) das Leberläppchen betroffen waren. Die prozentuale Verteilung der Schweregrade war für die beiden Entzündungsformen etwa gleich groß (Tab.9)

3.2.2. Abhängigkeit der untersuchten Leberveränderungen vom Geschlecht

Fibrose, Verfettung und Entzündung wurden mittels des χ^2 -Tests auf geschlechtsspezifische Unterschiede untersucht. Es wurde keine Geschlechtsabhängigkeit für die untersuchten Veränderungen festgestellt, weshalb die Krankheitsgruppen nicht nach Geschlechtern getrennt ausgewertet wurden.

	Periportal		Intralobulär		Perizentral	
	n	%	n	%	n	%
(+)	3	1,5	25	9,6	-	-
+	143	72,2	204	78,5	33	86,8
++	39	19,7	27	10,4	5	13,2
+++	13	6,6	4	1,5	-	-
Total	198	100,0	260	100,0	38	100,0

Tab. 8: Häufigkeit und Schwere der Fibrose.

(Einteilung der Gradation s. S. 3)

	Portalfeld		Intralobulär	
	n	%	n	%
(+)	3	2,6	2	3,0
+	84	73,7	52	78,8
++	23	20,2	10	15,1
+++	4	3,5	2	3,0
Total	114	100,0	66	100,0

Tab. 9: Häufigkeit und Schwere der Entzündung.

(Einteilung der Gradation s. S. 3)

3.2.3. Abhängigkeit der untersuchten Leberveränderungen vom Alter

Die Altersabhängigkeit der Fibrose, Verfettung und Entzündung wurde mit dem χ^2 -Test untersucht (Tab. 10.1-10.3; 11; 12.1-12.2). Hierzu wurde das Patientengut in drei Altersklassen eingeteilt. Die Ausprägungen (+) und + sowie ++ und +++ wurden zu zwei Gruppen zusammengefaßt. Wie ein Vergleich des ermittelten χ^2 mit dem tabellarischen Wert zeigte, bestand zwischen den gewählten Altersklassen und den Schweregraden der verschiedenen Fibroseformen kein Zusammenhang.

Die Schwere der disseminierten Verfettung korrelierte mit dem Lebensalter, wobei der Häufigkeitsgipfel in der mittleren Altersgruppe lag.

Ebenso erwies sich die Schwere der portalen Entzündung als altersabhängig. Die Altersgruppe der über 60jährigen war häufiger von schwerer portaler Entzündung betroffen. Die Entzündung im Leberläppchen war nicht altersabhängig.

3.2.4. Abhängigkeit der untersuchten Leberveränderungen von den Krankheitsgruppen

Die Fibrose war im Formenkreis der Hepatitiden am häufigsten vertreten. In über 80 % wurde eine periportale, in über 70 % eine intralobuläre und in 20 % der Fälle eine perizentrale Fibrose (bei der Fettleberhepatitis in 0 %) angetroffen (Abb. 1). Die relative Häufigkeit der einzelnen Fibroseformen in den Krankheitsgruppen 4 und 6 zeigte keine Unterschiede.

Mit dem χ^2 -Test wurde die Frage untersucht, ob möglicherweise eine Beziehung zwischen der Lokalisation und dem Schweregrad der Fibrose einerseits und den verschiedenen Krankheitsgrup-

Alter	Schweregrad		Σ
	(+), +	++,+++	
(0,45]	182	15	197
(45,60]	155	15	170
>60	157	22	179
Σ	494	52	546

$$\chi^2 = 2.521$$

$$\chi^2_{2;5\%} = 5.99$$

periportal

Alter	Schweregrad		Σ
	(+), +	++,+++	
(0,45]	186	11	197
(45,60]	163	7	170
>60	166	13	179
Σ	515	31	546

$$\chi^2 = 1.615$$

$$\chi^2_{2;5\%} = 5.99$$

intraalobulär

Alter	Schweregrad		Σ
	(+), +	++,+++	
(0,45]	196	1	197
(45,60]	169	1	170
>60	177	2	179
Σ	542	4	546

$$\chi^2 = 0.55$$

$$\chi^2_{2;5\%} = 5.99$$

perizentral

Tab. 10.1-10.3: Altersabhängigkeit der Fibrose.

Alter	Schweregrad		Σ
	(+), +	++, +++	
(0 45]	180	17	197
(45 60]	142	28	170
>60	161	18	179
Σ	483	63	546

$$\chi^2 = 6.07$$

$$\chi^2_{2; 5\%} = 5.99$$

Tab. 11: Altersabhängigkeit der disseminierten Verfettung.

Alter	Schweregrad		Σ
	(+), +	++, +++	
(0,45]	192	5	197
(45,60]	164	6	170
>60	162	17	179
Σ	518	28	546

$$\chi^2 = 10.63$$

$$\chi^2_{2; 5\%} = 5.99$$

Portalfeld

Alter	Schweregrad		Σ
	(+), +	++, +++	
(0,45]	194	3	197
(45,60]	167	3	170
>60	173	6	179
Σ	534	12	546

$$\chi^2 = 1.675$$

$$\chi^2_{2; 5\%} = 5.99$$

intralobulär

Tab. 12.1-12.2: Altersabhängigkeit der Entzündung.

pen andererseits bestand (Tab. 13). Die hohen χ^2 -Werte von 81.71 (periportale Fibrose) bzw. 25.11 (intralobuläre Fibrose) dürften auf die Gruppe der Hepatitiden zurückzuführen sein.

Dies bedeutet, daß diese Erkrankungen überzufällig häufig mit einer periportal- bzw. einer intralobulären Fibrose einhergehen. Außerdem fanden sich bei diesen Krankheiten öfters schwerere Formen der periportal- Fibrose als bei den übrigen Krankheiten (Tab. 13).

Auf die Ausprägung der intralobulären Fibrose hatten die untersuchten Krankheitsgruppen keinen Einfluß (Tab. 14).

Wegen des zu geringen Vorkommens in diesem Krankengut konnte die perizentrale Fibrose nicht statistisch ausgewertet werden.

Die disseminierte Verfettung wurde bei den alkoholbedingten Lebererkrankungen in über 90 % und in der Gruppe der Gallensteinleiden in ca. 61 % der Fälle angetroffen. In der Gruppe der "übrigen Hepatitiden" war das Vorkommen der disseminierten Verfettung etwas geringer als in der Vergleichsgruppe (Abb. 2).

Der χ^2 -Test bestätigte einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen der disseminierten Verfettung und den Krankheitsgruppen 1, 2 und 4. Bei der Fettleberhepatitis wurden häufiger die schwereren Grade der disseminierten Verfettung vorgefunden als bei den übrigen Gruppen (Tab. 15 u. 16).

Die periphere und zentrale Verfettung wurden nur in einem sehr geringen Prozentsatz angetroffen.

Erwartungsgemäß waren entzündliche Veränderungen in den verschiedenen Gewebsanteilen bei den Hepatitiden am häufigsten

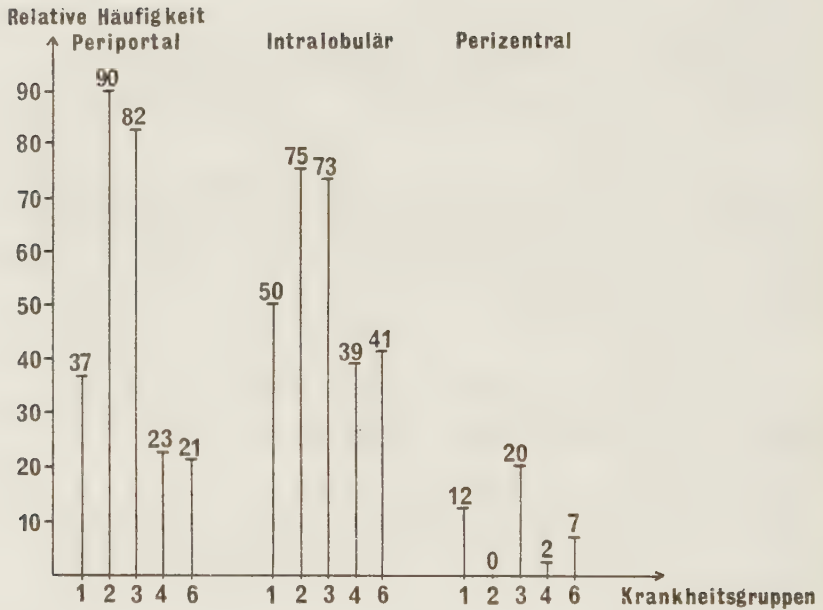


Abb. 1: Relative Häufigkeit der Fibrose in den Krankheitsgruppen.

Gruppe \ Fibrose	Periportal		Σ	Intralobulär		Σ
	ja	nein		ja	nein	
1	53	92	145	72	73	145
2	18	2	20	15	5	20
3	36	8	44	32	12	44
4	47	155	202	79	123	202
6	35	82	117	48	69	117
Σ	189	339	528	246	282	528
$\chi^2 = 81,71$				$\chi^2 = 25,11$		

$$\chi^2_{4; 5\%} = 9.49$$

Tab. 13: Abhängigkeit der Fibrose von den Krankheitsgruppen.

Schwere- grad Gruppe	Periportal		Σ	Intralobulär		Σ
	(+), +	++,+++		(+), +	++,+++	
1	46	7	53	66	6	72
2	7	11	18	13	2	15
3	19	17	36	26	6	32
4	40	7	47	68	11	79
6	26	9	35	43	5	48
Σ	138	51	189	216	30	246
χ ² = 26,75			χ ² = 2,67			

$$\chi^2_{4,5\%} = 9.49$$

Tab. 14: Schweregrad der Fibrose in Abhängigkeit der Krankheitsgruppen.

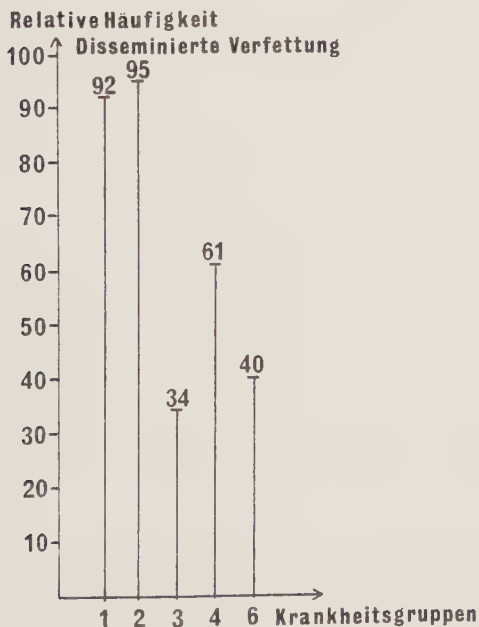


Abb. 2: Relative Häufigkeit der disseminierten Verfettung in den Krankheitsgruppen.

Krankheits- gruppe	Disseminierte Verfettung		Σ
	ja	nein	
1	133	12	145
2	19	1	20
3	15	29	44
4	123	79	202
6	47	70	117
Σ	337	191	528

$$\chi^2 = 103.26$$

$$\chi^2_{4; 5\%} = 9.49$$

Tab. 15: Abhängigkeit der disseminierten Verfettung von den Krankheitsgruppen.

Krankheits- gruppe	Schweregrad		Σ
	(+), +	++, +++	
1	101	32	133
2	11	8	19
4	107	16	123
6	41	6	47
Σ	260	62	322

$$\chi^2 = 12.72$$

$$\chi^2_{3; 5\%} = 7.81$$

Tab. 16: Abhängigkeit der Schwere der disseminierten Verfettung von den Krankheitsgruppen.

anzutreffen (Abb. 3). Bei der Fettleberhepatitis war in 89 % und bei den übrigen Hepatitiden in 77 % eine portale Entzündung zu verzeichnen. Bei diesen beiden Krankheitsgruppen wurde in 68 % bzw. in 50 % eine intralobuläre Entzündung gefunden. Eine geringe portale Entzündung wiesen noch die Krankheitsgruppen 1 und 4 auf.

Mit dem χ^2 -Test wurde nachgewiesen, daß die portale und intralobuläre Entzündung in den Krankheitsgruppen 2 und 3 häufiger anzutreffen ist als bei den übrigen Krankheitsgruppen (Tab.17).

3.2.5 Gegenseitige Beeinflussung der untersuchten Leberveränderungen

In Abb. 4 wurde der Frage nachgegangen, ob die Schwere der Entzündung und/oder der Verfettung möglicherweise einen Einfluß auf die Schwere der Fibrose hatte. Eine sehr hohe Übereinstimmung mit 94 % für die leichten Grade und 87 % für die schwereren Grade der Leberveränderungen wurden bei der portalen Entzündung und periportalen Fibrose gefunden. Hieraus ist zu folgern, daß in den meisten Fällen eine leichtere portale Entzündung mit einer leichteren periportalen Fibrose und eine schwerere portale Entzündung mit einer schwereren periportalen Fibrose einhergingen.

Die portale Entzündung scheint nach Abb. 4 auf die Schwere der intralobulären bzw. perizentralen Fibrose keinen Einfluß zu besitzen. Es fand sich nur bei den leichten Veränderungen eine hohe Übereinstimmung (über 90 %), während keine Übereinstimmung bei den schweren Veränderungen vorlag (0 % bei der perizentralen Fibrose und 12 % bei der intralobulären Fibrose).

Die verschiedenen Grade der intralobulären Entzündung und der periportalen Fibrose zeigten bei den leichteren Formen mit 91 % eine sehr gute und mit 50 % Übereinstimmung in den schwe-

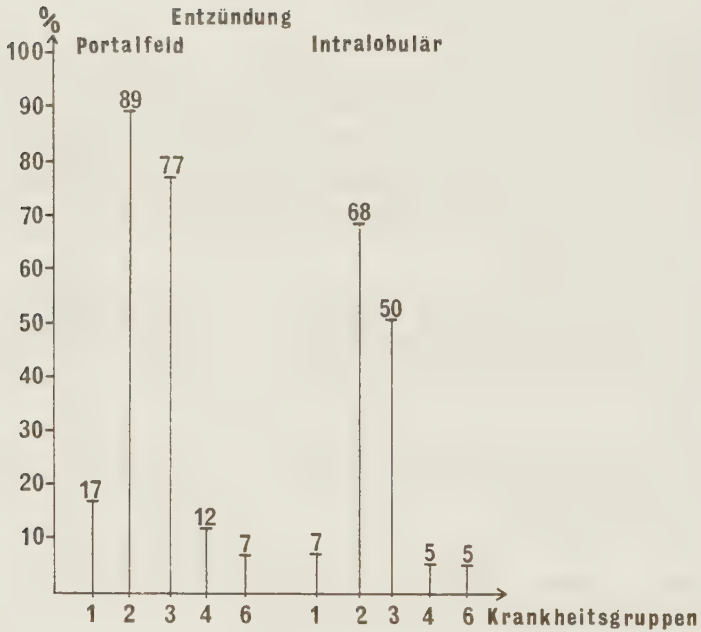


Abb. 3: Relative Häufigkeit der Entzündung in den Krankheitsgruppen.

Krankheits- gruppe	Portalfeld		Σ	Intralobular		Σ
	ja	nein		ja	nein	
1	24	121	145	10	135	145
2	17	3	20	13	7	20
3	34	10	44	22	22	44
4	25	177	202	10	192	202
6	8	109	117	6	111	117
Σ	108	420	528	61	467	528
$\chi^2=161,31$				$\chi^2=135,98$		

Tab. 17: Abhängigkeit der Entzündung von den Krankheitsgruppen. ($\chi^2_{4;5\%} = 9.49$)

reren Formen eine gute Abhängigkeit. Dies bedeutet, daß eine geringe intralobuläre Entzündung fast immer von einer leichten periportalten Fibrose und eine schwere intralobuläre Entzündung in etwa 50 % von einer schwereren periportalten Fibrose begleitet war.

Bei der Paarung intralobuläre Entzündung und intralobuläre bzw. perizentrale Fibrose wurde für die leichten Veränderungen eine hohe Übereinstimmung und für die stärkeren Veränderungen nur eine geringe Übereinstimmung (17 %) angetroffen.

Keinen Zusammenhang gab es zwischen der Schwere der disseminierten Verfettung und der Schwere der periportalten bzw. intralobulären Fibrose (Abb. 4).

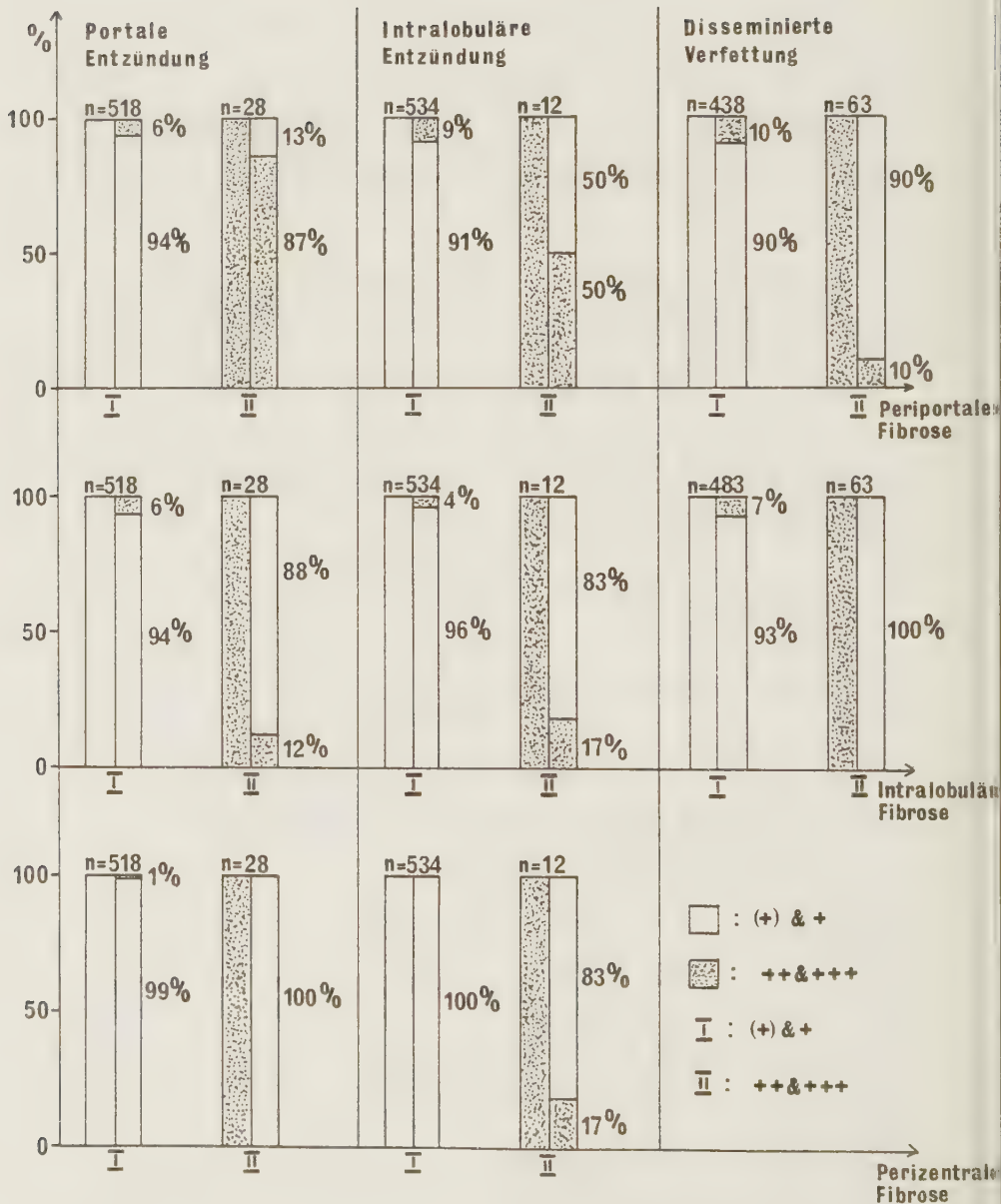


Abb. 4: Abhängigkeit der verschiedenen Leberveränderungen voneinander

Erläuterung:

Die linke Säule jedes Säulenpaares bezieht sich auf die am oberen Rand der Abb. angegebene Veränderung (portale, intra-

lobuläre Entzündung und disseminierte Verfettung), wobei die weißen Säulen deren leichtere Schweregrade (+) und +, die punktierten Säulen die höheren Schweregrade ++ und +++ bezeichnen. Die Zahl der Fälle entspricht jeweils 100 %. Die rechte Säule bezeichnet die hierbei gefundenen relativen Häufigkeiten der auf der horizontalen Achse aufgeführten Veränderungen (periportale, intralobuläre und perizentrale Fibrose), jeweils ebenfalls getrennt nach leichteren ((+) und +) und höheren (++ und +++) Schweregraden.

Beispiel: Eine leichte periportale Fibrose besteht in 94 %, eine schwere periportale Fibrose in 6 % der leichten Fälle von portaler Entzündung; eine leichte periportale Fibrose besteht in 13 %, eine schwere in 87 % der schweren Fälle einer portalen Entzündung.

4. DISKUSSION

4.1. Ergebnis der Untersuchungen des Sektionsmaterials

Die in den einzelnen Krankheitsgruppen planimetrisch bestimmten Flächen und die errechneten Bindegewebsanteile wiesen hinsichtlich der Vergleichsgruppe keine signifikanten Unterschiede auf. Es ist nicht auszuschließen, daß die Methode der planimetrischen Bestimmung des Bindegewebes zu ungenau ist und damit evtl. vorhandene Unterschiede verwischt werden.

4.2. Ergebnis an bioptisch gewonnenen Leberpunktaten

Bei der Beurteilung der Aktivität der Leberfibrose spielt die Ausbildung von bindegewebigen Septen eine bedeutende Rolle. Die Septierung erfolgt auf zwei Wegen, die einerseits durch Aggregation von Retikulinfasern nach Leberzellnekrosen (HARTROFT u. RIDOUT, 1970) und/oder andererseits durch aktive Faserneubildung (GREEN u. HAMERMAN, 1964; POPPER u. UNDEFRIEND, 1970). Entsprechend dem Gehalt an mesenchymalen Zellen bzw. dem Grad der entzündlichen Infiltration spricht man von einer dynamischen bzw. stationären Fibrose (BIANCHI, 1970). Diese für die Prognose der Erkrankung wichtige Einteilung hat nach der vorliegenden Untersuchung nur für die Veränderung des Portalfeldes Bestand. Eine positive Korrelation zwischen Stärke der Entzündung einerseits und Stärke der Fibrose andererseits wurde nur im Portalfeld beobachtet. Dagegen wurde kein Zusammenhang zwischen der Schwere der intralobulären Entzündung einerseits und der Schwere der intralobulären bzw. perizentralen Fibrose andererseits gefunden. Es bestand auch kein Zusammenhang zwischen der portalen Entzündung und der Bindegewebsvermehrung im Leberläppchen.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse ist zu vermuten, daß die Entstehung bzw. Progredienz der Leberfibrose und letztendlich ihre Prognose ganz entscheidend von den Veränderungen des Portalfeldes beeinflusst wird.

Auf den ersten Blick findet sich überraschenderweise neben einer sehr guten Übereinstimmung zwischen den leichten Graden der periportalen Fibrose und der intralobulären Entzündung eine gute Übereinstimmung zwischen den schweren Veränderungen. Dieses Phänomen ist leicht erklärbar. Die intralobuläre Entzündung als solche bedingt keine periportale Fibrose, sondern sie ist in Relation zu der Schwere der periportalen Entzündung zu setzen und somit nur ein weiterer Indikator für die Schwere der Gesamtveränderung der Leber.

Bei der chronisch-aggressiven Hepatitis scheint neben der Veränderung im Portalfeld ein weiterer Mechanismus für die Progredienz verantwortlich zu sein (POPPER u. SCHAFFNER, 1965). Zwischen den Hepatozyten und den stimulierten perisinusoidalen Zellen bildet sich eine Basalmembran aus (SCHAFFNER u. POPPER, 1963; STENGER, 1966). In der Basalmembran inserieren die Kollagenfibrillen, die einige Hepatozyten und Gallekanälchen, einem Acinus gleich, einscheiden. Dieser Befund entspricht dem einer perizellulären Fibrose. Nach POPPER u. UNDEFRIEND (1970) kann aus dieser Gegebenheit ein Circulus vitiosus für die Leber entstehen, da eine länger andauernde Leberzellschädigung eine Fibrose bedingt und eine perizelluläre Fibrose eine Leberzellschädigung nach sich ziehen kann (POPPER u. SCHAFFNER, 1965).

Die Verfettung als Ausdruck eines nutritiv-toxischen Zellschadens hat nach unseren Ergebnissen keinen Einfluß auf die Schwere der Leberfibrose. Dies bedeutet, daß die Verfettung keinen Einfluß auf die durch die Bindegewebsvermehrung entstehende Leberzellschädigung hat. Somit ist die Verfettung

der Leber nur ein Nebebefund bei einer Leberfibrose, der auf eine bestehende Stoffwechselstörung in der Leber hinweist.

Wie die Untersuchung weiterhin zeigt, muß bei der Beurteilung der entzündlichen Reaktion in der Leber das Alter mitberücksichtigt werden, da bei den über 60jährigen Patienten häufiger schwerere Entzündungen des Leberparenchyms vorkommen als bei jüngeren Patienten.

Aufgrund ihrer Untersuchungen vermuteten POPPER u. SCHAFFNER (1965), daß körperfremde und körpereigene Gallensäure zur Stimulation der kollagenbildenden Zellen führen könnten. Wie ein Vergleich der relativen Häufigkeiten der einzelnen Fibroseformen in den Krankheitsgruppen 4 und 6 zeigt, scheint die pathologische Zusammensetzung und/oder Bildung der Galle allein noch keinen Einfluß auf die Bindegewebsvermehrung in der Leber zu haben. Diese Vermutung wird durch den χ^2 -Test bestätigt (Tab. 13).

Es ist möglich, daß die von POPPER u. SCHAFFNER vermutete Wirkung der Gallensäure nur dann zum Tragen kommt, sobald weitere Schädlichkeiten auf die Leber einwirken (z.B. Stase der Gallensäure, Hypoxie).

Unter Berücksichtigung der obengenannten Aspekte muß die Forderung unterstrichen werden, daß die prospektive Entwicklung einer Leberfibrose (Progredienz? stationär? Rückbildung?) nur durch histologische Verlaufsuntersuchungen beurteilt werden kann (BIANCHI, 1970).

Eine wesentliche Erleichterung in der Beurteilung der Fibroseaktivität und damit verbunden der Prognose ist die Verknüpfung von histologischen und laborchemischen Kriterien (POPPER u. UNDENFRIEND, 1970; LANGNESS, 1977; POTT u. GERLACH, 1977; POTT u. GERLACH, 1979).

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 525 Leberpräparaten (Sektionsmaterial), aufgeteilt in 15 Krankheitsgruppen, wurden mit einem Planimeter die Flächen des Portalfeldes und seiner Gefäße bestimmt. Der Bindegewebsanteil wurde durch Subtraktion der Meßgrößen vom Portalfeld und seiner Inhalte ermittelt. Die so gewonnenen Flächen wurden mit statistischen Methoden einerseits auf Geschlechtsunterschiede, andererseits auf Unterschiede in den einzelnen Krankheitsgruppen untersucht. Wie die vorliegende Arbeit zeigt, hat das Geschlecht keinen Einfluß auf die Größe des Portalfeldes und seiner Bestandteile. Ebensowenig ließen sich Unterschiede in der Größe des Portalfeldes und seiner Bestandteile hinsichtlich der untersuchten Krankheitsgruppen nachweisen.

Weiterhin wurden bei 546 bioptisch gewonnenen Leberpräparaten, eingeteilt in 8 Krankheitsgruppen, lichtmikroskopisch die Schwere der Leberveränderungen (Fibrose, Entzündung, Verfettung) beurteilt und statistisch ausgewertet. In dieser Untersuchung lag das mittlere Patientenalter für Gallensteinleiden bei 53 Jahren (Literatur 45 Jahre).

Eine Altersabhängigkeit der Leberveränderungen ergab sich hinsichtlich der portalen Entzündung und der disseminierten Verfettung. Die schwere Form der portalen Entzündung kam

häufiger in der Altersgruppe der über 60jährigen Patienten vor. Der Häufigkeitsgipfel für die disseminierte Verfettung lag zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr.

Die portale und intralobuläre Fibrose zeigte sich am häufigsten in den Krankheitsgruppen der Hepatitiden. Die Schwere der Fibrose wurde von keiner der untersuchten Erkrankungen beeinflusst.

Während sich kein Zusammenhang zwischen der Schwere der disseminierten Verfettung und der Schwere der periportal- bzw. intralobulären Fibrose feststellen ließ, korrelierte die Schwere der portalen Entzündung sehr gut mit der Schwere der periportal- Fibrose, und die Schwere der intralobulären Entzündung gut mit der Schwere der periportal- Fibrose.

LITERATUR

1. BIANCHI, L.:
Zum Problem der Leberfibrose.
Schweiz. med. Wochenschr. 100: (28) 1214-1215, 1970
2. BRONFENMAJER, S., SCHAFFNER, F., Popper, H.:
Fat-Storing Cells (Lipocytes) in Human Liver.
Arch. Path. 82: 447-453, 1966
3. CHUNG, E., KEELE, E.M., MILLER, E.J.:
Isolation and Characterization of the Cyanogen Bromide
Peptides from the α_1 (III)-Chain of Human Collagen.
Biochemistry 13: 3459-3464, 1974
4. EPSTEIN, E.H., Jr.:
(α_1 (III))₃ Human Skin Collagen.
Release by Pepsin Digestion and Preponderance in Fetal Life.
J. Biol. Chem. 249: 3225-3231, 1974
5. GAY, S., FIETZEK, P.P., REMBERGER, K., EDER, M., KÜHN, K.:
Liver Cirrhosis: Immunfluorescence and Biochemical Studies
Demonstrate Two Types of Collagen.
Klin. Wschr. 53: 205-208, 1975
6. GREEN, H., HAMERMAN, D.:
Production of Hyaluronate und Collagen by Fibroblast
Clones in Culture.
Nature (London) 201: 710, 1964
7. HARTROFT, W.S., RIDOUT, J.H.:
Pathogenesis of the Cirrhosis Produced by Choline Defi-
ciency. Escape of Lipid from Fatty Hepatic Cysts into the
Biliary and Vascular System.
Amer. J. Path. 27: 951-968, 1951

8. ITO, T., NEMOTO, M.:
Über die Kupffer'schen Sternzellen und die "Fettspeicherungszellen" ("fat-storing cells") in der Blutkapillarwand in der menschlichen Leber.
Okajimas Folia Anat. Jap. 24: 243-258, 1952
9. KEFALIDES, N.A.:
Biochemical Properties of Human Glomerular Basement Membrane in Normal and Diabetic Kidneys.
J. Clin. Invest. 53: 403-407, 1974
10. LANGNESS, U.:
Aktivitätsdiagnostik von Leberfibrose und Leberzirrhose.
Med. Klinik 12: (72) 492-496, 1977
11. MILLER, E.J.:
A Review of Biochemical Studies on the Genetically Distinct Collagens of the Skeletal System.
Clin. Ortho. Rel. Res. 92: 260-280, 1973
12. MIYOSHI, J., IRINO, S., HIRAKI, K.:
Fibroblast-Like Transformation of Human Bone Marrow Fat Cells in vitro.
Exp. Cell. Res. 41: 220-223, 1966
13. POPPER, H., PARONETTO, F., SCHAFFNER, F., PEREZ, V.:
Studies on Hepatic Fibrosis.
Lab. Invest. 10: 265-290, 1961
14. POPPER, H., SCHAFFNER, F.:
Die Mesenchymreaktion auf Parenchymschädigung. Zum Problem der chronischen Hepatitis.
Med. Welt 20: 1082-1088, 1965
15. POPPER, H., UNDEFRIEND, S.:
Hepatic Fibrosis. Correlation of Biochemical and Morphological Investigation.
Amer. J. Med. 49: 707-721, 1970

16. POTT, G., GERLACH, U.:

Leberfibrose. Anmerkungen zur Pathophysiologie und Aktivitätsdiagnostik.

Med. Welt 28: (50) 2030-2034, 1977

17. POTT, G., GERLACH, U.:

Zur Pathobiochemie von Organfibrosen. Veränderungen des Bindegewebsstoffwechsels bei Leberfibrose und bei chronischer Polyarthrititis.

Z. Rheumatologie 38: 186-198, 1979

18. RAUTERBERGER, J., BASSEWITZ, D.B.:

Electron Microscopic Investigations of Type III Collagen. Segment-Long-Spacing Crystallites of Type III-Collagen from Calf Aorta and Fetal Calf Skin.

Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 356: 95-100, 1975

19. REMBERGER, K., GAY, S., FIETZEK, P.P.:

Immunhistochemische Untersuchungen zur Kollagencharakterisierung in Leberzirrhosen.

Virchows Arch. (Path. Anat.) 367: (3) 231-240, 1975

20. ROJKIND, M., DUNN, M.:

Hepatic Fibrosis.

Gastroenterology 76: 849-863, 1979

21. SCHAFFNER, F., POPPER, H.:

Capillarization of Hepatic Sinusoids in Man.

Gastroenterology 44: 239-242, 1963

22. STENGER, R.J.:

Fibrogenesis along the Hepatic Sinusoids in Carbon Tetrachloride-Induced Cirrhosis. An Electron Microscopic Study.

Exp. Molec. Path. 4: 357-369, 1965

23. STENGER, R.J.:

Hepatic Sinusoids in Carbon Tetrachloride-Induced Cirrhosis. An Electron Microscopic Study.

Arch. Path. 81: 439-447, 1966

Herrn Prof. Dr. W. Remmele danke ich für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Hilfe und Unterstützung bei der Arbeit sowie der kritischen Durchsicht und Korrektur des Manuskriptes.

Weiterhin danke ich Frl. Dipl.-Math. Budenz für die Betreuung und Durchsicht des statistischen Teils der Arbeit.

Schließlich möchte ich noch Frau Frank für die Erstellung der Tabellen und Abbildungen Dank sagen.

LEBENS LAUF

Am 8.7.1950 wurde ich, Thomas Gehrke, als zweites Kind des Dipl.-Ing. Hans Gehrke und seiner Ehefrau Ursula, geborene Zieschang, in Wiesbaden geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Eisgrubschule in Mainz. Danach wechselte ich zum Gymnasium am Kurfürstlichen Schloß in Mainz. 1966 wechselte ich zum Humboldt-Gymnasium in Wiesbaden über, an dem ich 1970 meine Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich am 15. Okt. 1970 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Am 7. Okt. 1971 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 29. März 1971 die ärztliche Vorprüfung und am 30. Juni 1976 die ärztliche Prüfung.

Meine klinische Ausbildung begann ich am 1. Sept. 1976 in der Nordrhein-Klinik in Bad Nauheim. Danach war ich am Institut für Pathologie der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden tätig. Anschließend arbeitete ich in dem Department für Unfallchirurgie der Universität Ulm.

Nach Erhalt meiner Approbation am 30. Okt. 1977 leistete ich meinen Grundwehrdienst ab. Nach dem Wehrdienst arbeitete ich als Assistenzarzt am Institut für Pathologie der Landeshauptstadt Wiesbaden. Seit dem 1. Sept. 1979 bin ich als Assistenzarzt für Chirurgie im Krankenhaus Paulinenstift in Wiesbaden tätig.

